

Las células dendríticas en la infección por el VIH-1

CARLOS JULIO MONTOYA, M.D.¹, LEIDY DIANA PIEDRAHITA, BACTERIOL.²

RESUMEN

Las células dendríticas son un componente de la inmunidad innata que cumple con la función crucial de activar los linfocitos T vírgenes. Son una de las células blanco de la infección por el VIH-1, aunque la replicación de este virus en las células dendríticas es muy inferior a la observada en los linfocitos T CD4+. Sin embargo, las células dendríticas almacenan viriones por largo tiempo, para transmitirlos después a otras células susceptibles, y se convierten en uno de los reservorios más importantes del VIH-1. Durante esta infección, las células dendríticas hacen parte inicialmente de la respuesta inmune contra el VIH-1, pero luego exhiben alteraciones cuantitativas y funcionales que potencian la inmunodeficiencia característica de esa infección. El papel que cumplen las células dendríticas en la inducción de la respuesta inmune innata y adaptativa indica que tienen un potencial terapéutico interesante en el desarrollo de vacunas e inmunoterapia para la infección por el VIH-1.

Palabras clave: VIH-1; Células dendríticas mieloides y plasmacitoides; IFN- α ; receptores tipo Toll; receptor DC-SIGN.

Dendritic cells during the HIV-1 infection

SUMMARY

Dendritic cells are components of the innate immunity crucial for activating naïve T cells. They are one of the target cells for HIV-1 infection, but their ability to replicate HIV-1 is much more limited than that exhibited by CD4+ T cells. However, they have the capacity to store the virus for long periods of time which are able to infect susceptible cells later on. Therefore, dendritic cells are considered as one of the most important reservoirs for the HIV-1. At early stages of this infection, dendritic cells also contribute with the anti-HIV-1 immune response, but then they exhibit quantitative and functional alterations enhancing the severe immunodeficiency characteristic of this infection. The important role of dendritic cells in inducing innate and adaptive immune responses indicates that these cells have a promising therapeutic potential for the development of vaccines and immunotherapy for HIV-1 infection.

Keywords: HIV-1; Myeloid and plasmacytoid dendritic cells; IFN- α ; Toll-like receptor; DC-SIGN receptor.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y su más grave complicación, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), constituyen la pandemia humana más severa de todos los tiempos¹. Es bien conocido que en respuesta a las infecciones virales, las células dendríticas (DC) maduran y se activan para promover la activación y función de otras subpoblaciones de leucocitos²; sin embargo, los estudios para evaluar el comportamiento de las DC durante la infección por el VIH-1 sólo cobraron un interés relevante en los últimos 10 años. Hasta el momento se han caracte-

rizado diversas alteraciones cuantitativas y funcionales en las DC de los individuos con infección por el VIH-1^{3,4} y se sugiere que estas anormalidades pueden potenciar la deficiencia inmune ocasionada por la pérdida de los linfocitos T CD4+, contribuyendo a la predisposición que tienen los pacientes infectados por el VIH-1 para desarrollar infecciones oportunistas y tumores. Además, la manipulación artificial de las DC en el desarrollo de estrategias de inmunoterapia y vacunas contra el VIH-1 viene cobrando fuerza en los últimos años. Esta revisión aborda aspectos generales de la ontogenia y fisiología de las DC, para luego

1. Profesor Asociado, Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
e-mail: cjmonto@une.net.co

2. Auxiliar de Investigación, Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
e-mail: piedritas@gmail.com

Recibido para publicación septiembre 26, 2006 Aceptado para publicación octubre 8, 2007

Cuadro 1
Diferencias fenotípicas y funcionales de las células dendríticas humanas

Característica	DC mieloides	DC plasmacitoides
Precursores	Origen mieloide; se originan directamente de médula ósea, o derivada de los monocitos	Origen linfóide
Localización	<i>Precursores:</i> en intersticios y tejido conjuntivo, mucosas, sangre <i>DC maduras:</i> en zona de células T de los órganos linfoides	<i>Precursores:</i> en sangre <i>DC maduras:</i> en zona de células T de los órganos linfoides
Fenotipo (expresión)	CD11c: alta; CD123: baja. Positivas para: CD11b, CD13 y CD33	CD123: alta; CD11c: ausente. Negativas para: CD11b, CD13 y CD33
Receptores tipo Toll (expresión)	Positivas para TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR8	Positivas para TLR6, TLR7, TLR9
Secreción de citocinas	DC inmaduras: IL-10 DC maduras: IL-12, citocinas proinflamatorias	DC inmaduras: muy escasa DC maduras: IFN- α
Presentación antigénica a los LT vírgenes	Potente, la más importante en inducción de inmunidad adaptativa	Moderada
Patrón de respuesta inducida	Fundamentalmente tipo Th1	Th2>Th1
Interacción con los LB	Potente, agonista en la inducción de anticuerpos	Potente, agonista en la inducción de anticuerpos

DC: células dendríticas; TLR: Receptor tipo Toll; LT: linfocitos T; LB: linfocitos B

dar una visión comprensiva de la compleja interacción que existe entre estas células y el VIH-1, y finalmente revisar estrategias terapéuticas que implican la actividad funcional de las DC.

SUBPOBLACIONES Y FENOTIPO DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las DC corresponden a una subpoblación heterogénea de leucocitos originada en la médula ósea; estas células migran a los tejidos periféricos para ejercer su función de centinelas del organismo, sitios donde detectan la presencia de microorganismos invasores. En general, las DC existen en dos estados funcionales: inmaduras y maduras. Las DC inmaduras, localizadas en el torrente circulatorio y en tejidos como la piel y las mucosas, son células altamente eficientes en la captura de antígenos y expresan receptores de quimocinas que les permiten migrar a los sitios de inflamación. Después del reconocimiento de un microorganismo, estas células se activan, regulan posi-

vamente la expresión de moléculas coestimuladoras y del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I y II, y expresan «*de novo*» otros receptores de quimocinas que les permiten migrar a los ganglios linfáticos regionales, donde como DC maduras tienen una inigualable capacidad de presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T vírgenes². Las DC maduras se caracterizan por una potente acción inmunoestimuladora, responsable de inducir la inmunidad adaptativa; para ello, se localizan en el área de las células T de los órganos linfoides secundarios. El fenotipo clásico de las DC maduras incluye una expresión de alta densidad en la superficie de CD40, CD83, moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86) y el receptor de quimocinas CCR7⁵.

En la sangre periférica, las DC son heterogéneas y comprenden por lo menos dos subpoblaciones de células inmaduras, células dendríticas mieloides (DCM, CD11c+) y células dendríticas plasmacitoides (DCP, CD123+), que difieren en muchos aspectos fenotípicos y funcionales (Cuadro 1); provienen de un linaje distinto, expresan

diferentes patrones de receptores tipo Toll (TLR) y de receptores de citocinas, al igual que secretan diferentes citocinas. Por lo anterior, se considera que los dos subtipos de DC circulantes responden a diferentes grupos de microorganismos, y cumplen funciones distintas en la inducción y regulación de la respuesta inmune^{2,5}. Las DCM interceptan los gérmenes invasores en los tejidos periféricos, inician su proceso de maduración y migran a los tejidos linfoides secundarios regionales, donde presentan los péptidos antigénicos derivados de los microorganismos a las células T vírgenes específicas para ese antígeno. Las DCM son mejores presentadoras de antígenos, producen citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras (IL-12), y están comprometidas en la inducción de una respuesta tipo Th1. De otro lado, las DCP se encuentran de preferencia en la circulación, desde donde migran directamente a los órganos linfoides secundarios para ser activadas y producir grandes cantidades de IFN- α ; cada DCP produce hasta 1,000 veces más IFN- α que cualquier otra célula en el organismo^{5,6}. Las DCP tienen menor potencial como presentadoras de antígenos, tienen un compromiso mayor en la inducción de las respuestas tipo Th2 y juegan un papel importante en la protección contra las infecciones producidas por virus y gérmenes oportunistas⁷.

MECANISMOS DE RECONOCIMIENTO Y ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS

En lugar de reconocer péptidos antigénicos específicos presentados por moléculas del CMH, las células de la inmunidad innata expresan moléculas denominadas receptores para el reconocimiento de patrones (PRR) y reconocen un amplio número de patrones macromoleculares que se asocian con los gérmenes patógenos (PAMP). El reconocimiento de los PAMP por los PRR es la forma más simple como un número limitado de receptores celulares puede distinguir muchos subgrupos de microorganismos. En respuesta al reconocimiento de estas estructuras microbianas conservadas, se desencadenan respuestas efectoras que están dirigidas a los diferentes subgrupos de microorganismos⁸.

Los TLR, el subgrupo de PRR que mejor se conoce, se expresan en las células de la inmunidad innata y median la activación de las DC gracias al reconocimiento de PAMP derivados de bacterias, micobacterias, espiroquetas, hongos y virus⁹. Hasta el presente se ha descrito la expresión

de 10 TLR funcionales en los seres humanos (TLR1 al TLR10) y sólo se conocen los ligandos naturales para nueve de ellos; aunque existe un gen para el TLR11 humano, no se ha detectado como proteína¹⁰. Los receptores TLR1 y TLR6 forman heterodímeros con TLR2 para el reconocimiento de lipoproteínas y factores solubles derivados de neisserias, micoplasmas y estafilococos. El TLR2 también es receptor para los componentes de la pared de las bacterias grampositivas (peptidoglicano, ácido lipoteicoico), el zimósán de la pared de los hongos y las lipoproteínas de bacterias, micobacterias, espiroquetas y hongos. El TLR3 reconoce el ARN de doble cadena; el TLR4 es el receptor primario para el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas, la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial y la proteína HSP60 de las clamidias; el TLR5 es el receptor para la flagelina de las bacterias. El TLR7, y aparentemente también el TLR8, median la respuesta al ARN de cadena sencilla y compuestos de la familia de las imidazoquinolinas, que tienen actividad antiviral y antitumoral. El TLR9 es el receptor para el ADN bacteriano y para los oligodeoxirribonucleótidos sintéticos que contengan motivos CpG (CpG ODN)⁹.

La activación por los TLR genera en las DC señales intracelulares mediadas por moléculas adaptadoras y cinasas que conducen a la activación y translocación al núcleo de factores de transcripción como NF- κ B, AP-1 y los elementos de respuesta al interferón (IRF). El estímulo transcripcional de estos factores lleva rápidamente a la maduración de las DC, con aumento significativo en la expresión de moléculas coestimuladoras y del CMH, fenómenos asociados con un incremento en la capacidad de presentación antigénica. Además, estas células activadas secretan una amplia diversidad de citocinas, con propiedades proinflamatorias (TNF- α , IL-1 α , IL-6) e inmunomoduladoras (IFN- α , IFN- β , IL-12), que regulan el desarrollo de la respuesta inmune innata y adaptativa (Figura 1).

CÉLULAS DENDRÍTICAS E INFECCIÓN POR EL VIH-1

Según el estado funcional y de maduración, las DC expresan las moléculas clásicamente necesarias para la unión y fusión del VIH-1, como son las proteínas CD4, CCR5 y CXCR4⁵. Además, las DCM también expresan receptores tipo lectina, como DC-SIGN (CD209), DEC-

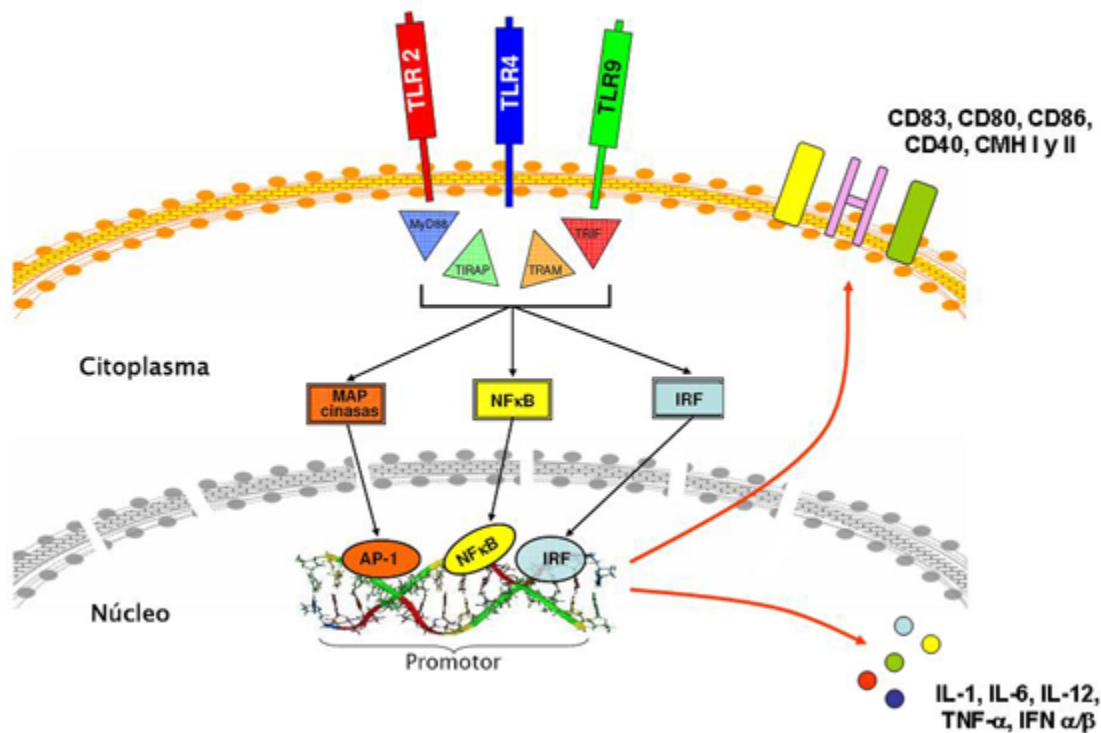


Figura 1. Activación de las DC por los TLR. Diferentes tipos de TLR se expresan por las DC; en estas células, la unión de un PAMP a un TLR desencadena la transmisión de señales intracelulares por medio de moléculas adaptadoras y cinasas (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF, entre otras) que conducen a la activación de factores de transcripción de diferentes familias (cinasas de la familia MAP, NF-κB y los IRF). Estos factores se dirigen al núcleo para estimular la expresión de genes que codifican para moléculas que inducen la maduración de las DC, favorecen su capacidad de presentación antigénica, y modulan la respuesta inflamatoria y la actividad funcional de otros leucocitos (moléculas coestimuladoras y del CMH; citocinas proinflamatorias e inmunomoduladoras).

DC: célula dendrítica; TLR: receptores tipo Toll; PAMP: patrón molecular asociado con un microorganismo patógeno; IRF: elementos de respuesta a interferones tipo I.

205 (CD205), los receptores de manosa (CD206) y la langerina (CD207), moléculas implicadas en la unión e internalización del VIH-1 hacia compartimentos endosomales¹¹. La entrada de viriones a través de la molécula DC-SIGN permite almacenar las partículas virales en espacios endosomales no lisosomales, donde mantienen su capacidad infecciosa y quedan protegidos de la exposición a enzimas como la tripsina; desde este compartimento los viriones se pueden transferir a las células T CD4⁺ aun después de pasados varios días¹². Los receptores de manosa son los más importantes para la unión de la gp120 e internalización del VIH-1 a las DC inmaduras de la dermis y de la epidermis¹³.

Las células de Langerhans fueron las primeras DC que

se identificaron como susceptibles a la infección por el VIH-1¹⁴. Desde entonces, se ha demostrado que los distintos tipos de DC pueden ser infectados *in vivo* por este virus. Sin embargo, se estima que la frecuencia de DC infectadas *in vivo* es 10 a 100 veces menor que la observada para las células T CD4⁺¹⁵. Aparentemente, las DCP son más susceptibles a la infección *in vivo* por el VIH-1 que las DCM, y se ha comprobado que las DCP de sangre periférica de individuos con el VIH-1 tenían mayor número de copias de ADN viral que las DCM¹⁶.

In vitro, las DC son sólo moderadamente susceptibles a la infección por el VIH-1, lo que puede depender de múltiples factores como el nivel de expresión de CD4⁺ y los correceptores, además del estado de actividad

metabólica de la célula¹⁷. El VIH-1 puede infectar *in vitro* a casi todos los tipos de DC, incluyendo las DCM y las DCP purificadas de sangre periférica, así como las DCM derivadas de precursores CD34+ o de los monocitos CD14+ de sangre periférica. Sin embargo, el nivel de infección *in vitro* de las distintas DC por el VIH-1 es también mucho menor que el observado en las células T activadas *in vitro*. Se sabe que en las DC purificadas de sangre periférica, la replicación de VIH-1 ocurre sobre todo en las células inmaduras¹⁸; sin embargo, cuando las DC maduras están co-cultivadas con las células T CD4+, la replicación viral se aumenta sustancialmente en un proceso favorecido por la interacción entre las moléculas CD40 (expresadas por las DC) y CD40L (o CD154, expresada por los linfocitos T). Este hecho hace evidente que la interacción entre estas moléculas es uno de los mecanismos responsables del aumento en la tasa de infección y replicación del VIH-1¹⁸.

Para generar una infección productiva, el VIH-1 debe integrar su genoma en el de la célula blanco; se ha observado que el genoma del VIH-1 se integra de preferencia en aquellos sitios del genoma del hospedero donde se localizan genes activos, que corresponden a lugares donde el ADN tiene menos condensación¹⁹. Esto explica el resultado diferencial de las infecciones por el VIH-1 en diversos subtipos de células y en distintos estados de maduración. Como ejemplo, las DC maduras y diferenciadas por completo son menos activas metabólicamente que las DC inmaduras, que a su vez son menos activas que las células T. La actividad transcripcional del genoma integrado o provirus está bajo la influencia del estado metabólico y de activación de la célula hospedera. En los extremos 5' y 3' del genoma viral existen las denominadas repeticiones terminales largas (LTR) que contienen sitios de unión para factores de transcripción de la célula hospedera como el NFAT-2, NF- κ B y SP-1, los cuales regulan positivamente la transcripción del VIH-1.

Las DC en el establecimiento, transmisión y diseminación del VIH-1. Las células de Langerhans y las DCM subepiteliales son el blanco inicial del VIH-1 cuando la exposición se da a través de la mucosa del aparato genito-urinario²⁰. Además, las dendritas o prolongaciones de las DC favorecen la captura de viriones presentes en la luz del intestino, pues se pueden extender a través de las células epiteliales de la mucosa intestinal²¹. La migración fisiológica de las DC favorece la diseminación del VIH-1, sea que estén infectadas productivamente o tan sólo

transporten el virus en su superficie o su interior. Numerosas células de Langerhans CD1a+/CD83+/DC-SIGN+ se acumulan con rapidez en los órganos linfoides regionales durante la primera semana de infección²². La acumulación masiva de DC en el tejido linfóide explica el aumento dramático en el número de células T infectadas que se observa en los órganos linfoides durante las primeras semanas después de la transmisión. Las DC en los órganos linfoides también pueden servir como un reservorio del VIH-1, que continuamente contribuye a la infección de las células T vírgenes que fisiológicamente migran por esos tejidos¹⁵.

La presentación de péptidos antigénicos por las DC implica una estrecha interacción con las células T específicas de antígeno, mediadas por moléculas como LFA-1 e ICAM-1 que forman un aro alrededor del receptor antigénico de las células T (TCR) y de las moléculas del CMH. A esta interacción con agregación y concentración de receptores en una zona particular de la superficie celular se le llama la *sinapsis inmunológica* y precede a la activación de las células T. La infección por el VIH-1 se facilita por esa interacción entre las DC y los linfocitos T CD4+, pues en esa sinapsis también se concentran los correceptores CCR5 y CXCR4 y la molécula DC-SIGN, por lo que en este caso esa zona de contacto se denomina *sinapsis infecciosa*²³. Cuando las DC entran en contacto con una célula T CD4+, las vesículas citoplasmáticas de las DC que contienen viriones se localizan y concentran en el área de la sinapsis infecciosa, exponen su contenido en la superficie de la DC y facilitan el paso de los viriones a las células T susceptibles.

Normalmente, las DC se necesitan para activar los linfocitos T CD4+ y CD8+ vírgenes, generar células efectoras y clones de memoria. Sin embargo, la interacción entre las DC y las células T infectadas con el VIH-1 lleva a una fuerte replicación viral y muerte de ambas células, fenómeno observado tanto *in vivo* como *in vitro*²⁴. La replicación del VIH-1 en las DC y el efecto regulador negativo de algunas proteínas virales tienen que ver con alteraciones en la captura, procesamiento y presentación de los antígenos del VIH-1, y por ende con una activación deficiente de las células T^{25,26}.

Otras fuentes de antígenos del VIH-1 presentados por las DC. Pese a las alteraciones descritas en la presentación antigénica y activación de los linfocitos T cuando el VIH-1 infecta las DC, se sabe muy bien que desde las etapas iniciales de la infección aparece una potente respuesta inmune contra este virus, mediada por

linfocitos T CD4+ y CD8+; esto indica que existen células que hacen una presentación antigénica en condiciones adecuadas. Se postula que durante la respuesta primaria contra el VIH-1, las DC que no se infectaron pueden capturar antígenos y realizar presentación antigénica (presentación cruzada). En este proceso, los antígenos del VIH-1 presentados pueden provenir de células T infectadas que sufren apoptosis²⁷, de complejos inmunes formados por virus y anticuerpos, e incluso de viriones no infecciosos. La presentación de antígenos del VIH-1 derivados de células apoptóticas parece ser más eficiente que la presentación de péptidos virales que se generan a partir de viriones no infecciosos; estos mecanismos de presentación cruzada activan los linfocitos T CD8+ específicos para el VIH-1²⁷. La eficiencia de la presentación antigénica que hacen las DC sin infección, se comprendió al observar que en las DC infectadas la proteína viral Tat inhibe la captación de cuerpos apoptóticos, y altera la actividad de la integrina $\alpha\text{v}\beta 3$ o reduce la expresión del receptor de manosa, dos moléculas que se relacionan con la captación de los cuerpos apoptóticos²⁸.

El plasma de los pacientes VIH-1+ tiene la capacidad de opsonizar de manera adecuada este virus, ya sea que los viriones formen complejos inmunes con los anticuerpos, o se unan con proteínas derivadas de la activación del complemento o con la lectina fijadora de manosa²⁹. Las DC no infectadas expresan receptores que pueden capturar virus opsonizados, como receptores para la fracción Fc de la inmunoglobulina G de los tipos Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) y Fc γ RIII (CD16), y los receptores del complemento CR3 (CD11b/CD18) y CR4 (CD11c/CD18). Los antígenos opsonizados se pueden capturar y presentar en el contexto de moléculas del CMH-II, o se pueden presentar en forma cruzada por las DC en moléculas del CMH-I.

Asimismo, durante la replicación viral, casi todas las partículas virales producidas *in vivo* son defectuosas; sólo uno de cada 1,000 a 10,000 viriones es infeccioso. Estas partículas virales defectuosas, así como los virus químicamente inactivados con aldrithiol-2 (AT-2), se unen y fusionan a las DC de igual manera que los virus infecciosos silvestres³⁰. Las DC sin infección presentan antígenos derivados de esos virus en moléculas del CMH-I y CMH-II, y generan linfocitos T CD4+ y CD8+ efectores y de memoria, específicos para el VIH-1³⁰. Esta capacidad de las DC para presentar antígenos de las partículas virales no infecciosas puede ser útil para el diseño de vacunas

terapéuticas. De hecho, cuando las DC de monos *rhesus* infectados con el virus de la inmunodeficiencia simiana (VIS) se pulsaron mediante viriones inactivados con AT-2, se amplificó significativamente la respuesta específica de las células T CD4+ y CD8+, lo que llevó a una disminución significativa de la carga viral³¹. Estos hallazgos sugieren que la presentación por las DC de viriones defectuosos no infecciosos puede ocurrir *in vivo*, y jugar un papel en la generación de células T efectoras por un mecanismo independiente de la replicación viral.

Alteraciones cuantitativas, fenotípicas y funcionales de las DC durante la infección por el VIH-1. Los informes sobre el comportamiento cuantitativo y funcional de las DC *in vivo* durante la infección por el VIH-1 no son concluyentes; en particular, se han explorado poco las diferencias cualitativas y cuantitativas entre los distintos estadios clínicos de la infección y cómo influye la terapia antirretroviral altamente activa (TARVAA) en la actividad de estas células^{3,4,32-35}. Los pacientes VIH-1+ presentan defectos en la regulación del sistema inmune en las diversas fases de la infección, y algunas de esas alteraciones ocurren antes que las células T CD4+ circulates lleguen a un número muy bajo. Una disminución en el número y/o la respuesta funcional de las DC durante la infección por el VIH-1 puede potenciar la deficiencia inmunológica derivada de la pérdida de los linfocitos T CD4+, y aumentar las alteraciones en la respuesta contra el VIH-1, contra otros microorganismos patógenos y en la vigilancia antitumoral.

En la mayoría de las investigaciones con pacientes adultos VIH-1+ se ha identificado una disminución en el número absoluto de DCP en sangre periférica, que se puede observar incluso desde las primeras fases de la infección^{3,4,33,35}, mientras que algunos estudios indican que las DCM se afectan menos³⁴. La deficiencia cuantitativa de las DCP se correlacionó de modo negativo con la carga viral en el plasma y de manera positiva con el recuento de células CD4+ en sangre periférica^{4,35}. En niños entre 10 y 14 años de edad infectados con el VIH-1, el recuento de DCP se encontró bajo en aquellos con replicación viral activa y disminución del porcentaje de linfocitos T CD4+, comparado con los niños con recuento estable de células T CD4+³⁶. El efecto de la TARVAA sobre el número de DC no es claro. De acuerdo con algunos informes, cuando la carga viral se disminuye en forma considerable por la TARVAA se produce una recuperación del número de DCM en todos los pacientes, mientras que las DCP sólo se recuperan en algunos de ellos³⁷. En

contra de estos hallazgos, otros estudios informan que el número de DCP no aumenta en los individuos crónicamente infectados con el VIH-1 y tratados con TARVAA, lo que sugiere un efecto irreversible³⁴. Las diferencias en estos estudios se pueden explicar por el uso de métodos distintos para caracterizar las diferentes subpoblaciones de DC y por variaciones en la población analizada de pacientes VIH-1+.

Con respecto al fenotipo, la exposición al VIH-1 induce la expresión de CCR7 tanto en las DCP como en las DCM, lo que puede explicar el incremento de esas DC en los nódulos linfoides durante la infección primaria por el VIH-1³⁸. En este tejido, las DC de pacientes VIH-1+ con infección aguda tienen una expresión reducida de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86, a diferencia de lo que se observa en las células de sangre periférica²². En los estadios tardíos de la infección, la maduración y función de las DC de sangre periférica también se ve afectada³⁹. El deterioro observado en la maduración de las DC en los estadios agudos y tardíos de la infección por el VIH-1 puede ser un efecto viral directo o consecuencia de la baja expresión en las células T de las moléculas coestimuladoras CD40L y CD28, esenciales en la interacción entre las DC y las células T⁴⁰.

Durante la infección por el VIH-1, las alteraciones en la presentación antigénica por las DC ocurren desde fases muy tempranas y se asocian con defectos en el desarrollo de la memoria inmunológica, fenómeno muy importante en la patogénesis de esta infección^{25,26}. Se ha demostrado que las DC de sangre periférica de pacientes en distintos estadios de la infección tienen una disminución en su capacidad de estimular células T alogénicas, cuando se comparan con las DC de controles sanos²⁵. A esta anomalía funcional le comunica potencia la alta producción de IL-10 por las DC de los pacientes infectados por el VIH-1⁴¹.

Las proteínas virales Nef, Vpu y Env pueden regular negativamente la expresión del receptor CD4 y de las moléculas del CMH-I en las DC y en las células T, y aumentan la incapacidad de las DC para activar las células T⁴². La proteína viral Nef aumenta la producción de IL-6, IL-8, MIP-1 α y MIP- β por las DCM inmaduras, sin inducir su maduración⁴³; también incrementa la expresión de DC-SIGN en las DC, y favorece el transporte y diseminación del virus⁴⁴, e induce la expresión de TNF- α , FasL y TRAIL en las DCM, moléculas que favorecen la apoptosis de los linfocitos T por activación de los receptores de muerte celular⁴⁵. La proteína viral Tat induce un

aumento en la expresión de genes inductores del IFN- α como el IRF-7 y STAT1, mientras que regula negativamente genes de citocinas inflamatorias y la expresión del receptor de manosa, molécula comprometida en la endocitosis de antígenos, incluso los del VIH-1^{46,47}.

Papel de las DCP y los IFN tipo I en la patogénesis y el control del VIH-1. Estudios *in vitro* indican que la incubación de las DCP de sujetos sanos con partículas infecciosas o no infecciosas del VIH-1, induce la maduración de las DCP y estimula la producción de grandes cantidades de IFN- α ⁴⁸. Sin embargo, la capacidad de los mononucleares de pacientes VIH-1+ para producir IFN- α *in vitro* se ha visto notablemente reducida durante la infección primaria, fenómeno que fue parcialmente reversible después de un año de TARVAA⁴⁹. Se observó que esa reconstitución de la producción de IFN- α posterior al comienzo de TARVAA ocurre antes que tenga lugar la recuperación en el recuento de células T CD4+; este hecho sugiere que la recuperación de la producción de IFN- α puede ser un marcador de reconstitución inmune de aparición más temprana que el recuento de linfocitos T CD4+. Además, en los individuos crónicamente infectados con el VIH-1 la TARVAA muestra resultados variables en cuanto a la recuperación del número de DCP y su capacidad *in vitro* para producir IFN- α ⁵⁰.

Los IFN tipo I, como el IFN- α y el IFN- β , tienen una potente actividad antiviral que se ha hecho evidente en estudios *in vitro* con el VIH-1 y en modelos murinos *in vivo*^{51,52}. Es interesante que algunos enfermos VIH-1+ asintomáticos y que tienen un patrón muy lento de progreso de la infección (pese a no recibir TARVAA) presentan un número significativamente aumentado de DCP en sangre periférica, que tienen una producción normal de IFN- α ³. Además, la correlación observada entre una alta producción de IFN tipo I, una carga viral baja y un recuento apropiado de células T CD4+ sugiere el papel potencial de estos IFN en el control de la infección por el VIH-1.

La actividad anti-VIH-1 de los IFN tipo I se puede explicar por varios mecanismos directos e indirectos. El IFN- α producido por las DCP bloquea directamente la replicación viral, y aumenta la supervivencia de las DCP al estimularlas en forma autocrina⁴⁸. Los IFN tipo I potencian la actividad de las células NK (asesinas naturales), los linfocitos T citotóxicos y las células Th1; adicionalmente, el IFN- α aumenta el reconocimiento del VIH-1 por el sistema inmune adaptativo al aumentar la

expresión de moléculas del CMH-I y de la familia B7 en las células presentadoras de antígenos⁵¹.

INMUNOTERAPIA Y VACUNACIÓN PARA EL VIH-1 CON CÉLULAS DENDRÍTICAS

La TARVAA ha demostrado su efectividad para reducir la replicación viral hasta niveles prácticamente indetectables; esto se traduce en una recuperación parcial de la respuesta inmune y una reducción significativa en la incidencia de infecciones oportunistas y la mortalidad relacionada con el VIH-1⁵³. Sin embargo, cuando se suspende la TARVAA se presenta un fenómeno de rebote en la carga viral y una nueva caída en el recuento de células T CD4+, hasta niveles similares a los observados antes de iniciar estos medicamentos. Además, se ha observado que la TARVAA, aun administrada por varios años, es incapaz de eliminar con efectividad los reservorios del VIH-1⁵⁴. La capacidad de la TARVAA para reestablecer la inmunocompetencia es incompleta, sobre todo en los pacientes con enfermedad crónica y en estadios avanzados. Además, el uso de la TARVAA se asocia con complicaciones como la aparición de resistencia viral, efectos tóxicos, intolerancia a los medicamentos y la mala adherencia a los esquemas de tratamiento; por todo esto, se requiere desarrollar terapias complementarias, de modo especial las que permitan compensar las limitaciones de la TARVAA. Si se considera el papel básico que tienen las DC en el desarrollo de la respuesta inmune innata y adaptativa para el control de las infecciones de origen viral y por agentes oportunistas, las estrategias de inmunoterapia dirigidas a potenciar la respuesta de las DC son promisorias en la infección por el VIH-1.

Activación de las DC con agonistas de los TLR. La atenuación de la toxicidad del LPS de las bacterias gramnegativas mediante procedimientos químicos permitió producir una molécula conocida como lípido A monofosforilado (MPL), que conserva la actividad inmunoestimuladora del LPS pero pierde su toxicidad. El MPL genera señales de activación por medio del TLR4 y aumenta la función de las DC, y favorece el desarrollo de respuestas adaptativas tanto celulares como humorales⁵⁵. El MPL se ha administrado sin mayores efectos secundarios a seres humanos en varios ensayos clínicos de vacunas; en particular, se observó que el MPL en combinación con GM-CSF aumenta la inmunogenicidad de una vacuna con subunidades de la envoltura del VIH-1⁵⁶. Sin embar-

go, el MPL no se evaluó directamente como inmunoterapia única para la reconstitución inmune en individuos infectados con el VIH-1.

Las DCP expresan TLR7 y responden a los compuestos de la familia de las imidazoquinolinas, pues aumentan la expresión de moléculas coestimuladoras y la producción de IFN- α . Asimismo, las DCM expresan TLR8 y en respuesta a estas moléculas maduran y secretan IL-12, sin producción demostrable de IFN- α . Los efectos de los agonistas de TLR7 y TLR8 pueden ser útiles para aumentar la capacidad de las DC de activar las células T específicas contra el VIH-1, lo que apoya el uso clínico experimental de estos agonistas como adyuvantes de vacunas anti-VIH-1 o como terapia inmunomoduladora en esta infección⁵⁷. Los estudios con DCP y DCM óptimamente estimuladas con agonistas de TLR7/TLR8, y expuestas a citomegalovirus (CMV) o antígenos del VIH-1, mostraron un aumento en la respuesta de las células T de memoria específicas para el VIH-1 y el CMV, fenómeno que se evaluó en términos de la producción de citocinas⁵⁸. Además, primates no humanos inmunizados con la proteína Gag del VIH-1 y con agonistas de TLR7/TLR8 presentaron un aumento significativo de la respuesta tipo Th1 y de anticuerpos específicos contra Gag⁵⁹.

Los CpG ODN son moléculas sintéticas de ADN no metilado que imitan el ADN bacteriano y son reconocidas por el TLR9⁶⁰. Las DCP expresan TLR9 y se activan directamente con los CpG ODN, para aumentar la expresión de moléculas del CMH-I y II, las moléculas coestimuladoras CD40, CD80 y CD86, e inducir una potente secreción de citocinas^{7,61}. Las DCP activadas por CpG ODN tienen la capacidad de estimular indirectamente (por medio del IFN- α y otras citocinas) los monocitos, las DCM, las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T CD4+ y CD8+. Por esto se considera que la administración in vivo de los CpG ODN puede potenciar en forma general la respuesta inmune, y sería una excelente estrategia de inmunoterapia para restaurar deficiencias inmunes. Algunos estudios recientes evaluaron la capacidad de los CpG ODN para actuar como adyuvantes; los ratones inmunizados con CpG ODN y la proteína gp120 de VIH-1 desarrollaron anticuerpos y respuestas celulares específicas contra el VIH-1, incluyendo la producción de citocinas Th1 y aumento en la actividad de los linfocitos T citotóxicos.

Inmunoterapia para el VIH-1 con DC autólogas. Aunque la infección por el VIH-1 afecta negativamente la funcionalidad de las DC, es posible aislar estas células de

un paciente VIH-1+ y manipularlas *ex vivo* hasta obtener una población celular funcional y libre de infección⁶². Con sangre venosa de individuos crónicamente infectados por el VIH-1 (sin TARVAA, con carga viral estable superior a 11,000 copias/ml y un recuento de linfocitos T CD4+ mayor de 300 células/ml), se obtuvieron DC a partir de los monocitos autólogos que se desafiaron posteriormente con virus inactivados con AT-2; la re-infusión de estas células se asoció con una disminución superior a 80% en la carga viral³¹. El recuento de células T CD4+ se incrementó durante un período, pero retornó a su estado basal de nuevo; sin embargo, se observó un incremento significativo en el número de linfocitos T CD4+ específicos para el VIH-1 que expresan IL-2 e IFN- γ , además de altos niveles de expresión de perforinas por los linfocitos T CD8+ específicos para Gag³¹. En otro estudio con sujetos crónicamente infectados con el VIH-1 que tenían un recuento de células T CD4+ mayor de 500 células/ml, se retó a las DCM con virus autólogos inactivados por calor y luego se administraron a los pacientes por vía subcutánea⁶³; se observó una disminución significativa de la carga viral y mejoría en la respuesta proliferativa de las células T CD4+ y CD8+. En los órganos linfoides se pudo apreciar un incremento significativo en la frecuencia de los linfocitos T citotóxicos, lo que se correlacionó con un retraso en el efecto rebote de la carga viral después de interrumpir la TARVAA⁶³. Estos trabajos demuestran el potencial de la manipulación *ex-vivo* de las DC autólogas para inducir una respuesta inmune celular adaptativa que contribuya a controlar la replicación viral.

Vacunas de ADN y las DC. Las vacunas no replicativas inducen una respuesta inmune parcial, pues estos antígenos se captan pobremente para su procesamiento y presentación; por eso, inducen una aceptable respuesta inmune de tipo humoral, pero activan débilmente los linfocitos T citotóxicos. Las vacunas constituidas por ADN donde hay las secuencias que codifican para los antígenos de interés, tienen un mejor efecto inductor de la inmunidad celular debido a que, aunque las células somáticas son las que se infectan mayoritariamente, las DC también se pueden incorporar directamente con ADN viral exógeno y los péptidos de la proteína recién sintetizados en el citosol se pueden presentar a los linfocitos T CD8+ en moléculas del CMH-I; asimismo, la proteína se puede secretar, endocitar, procesar y presentar por las DC en el contexto de las moléculas del CMH-II a los linfocitos T CD4+^{64,65}.

Los estudios con vacunas de ADN para prevenir el

VIH-1 se iniciaron en un modelo animal. Varios ratones se vacunaron con plásmidos que contenían las secuencias que codifican para la envoltura del VIH-1 (Env), además de secuencias para MIP-1 α (quimiocina capaz de reclutar y activar DC inmaduras) y para el Flt3L, (factor de crecimiento que expande el número de DC en ratones y humanos)⁶⁵. Esta vacuna indujo el reclutamiento de las DC al sitio de inoculación, las que expresaban marcadores de activación y maduración; esas DC maduras migraron a los órganos linfoides secundarios e indujeron la activación de los centros germinales.

CONCLUSIONES

Las DC ocupan un lugar crítico durante el desarrollo de la respuesta inmune, pues tienen actividad inmunoregulatoria y son las células presentadoras de antígenos más potentes, con exclusividad en la activación de los linfocitos T vírgenes. Debido a su ubicación como centinelas en los sitios de exposición antigénica, las DC son las células más importantes en la transmisión y expansión del VIH-1 durante las primeras fases de la infección, sobre todo cuando el virus ingresa por las mucosas. El VIH-1 tiene la capacidad de infectar las diferentes DC humanas, con un resultado variable que va desde un efecto citopático directo hasta alteraciones funcionales severas que impiden una presentación antigénica adecuada y la producción normal de citocinas. También varias proteínas del VIH-1 inducen anomalías funcionales en las DC, además de un estado de hiperactivación que puede conducir a apoptosis. A pesar de este sombrío panorama, hay evidencias sobre el papel que las DC pueden tener en la protección contra la infección por el VIH-1, tanto en condiciones naturales por la secreción de β quimiocinas y los IFN tipo I, como en condiciones artificiales mediante su manipulación *ex vivo* o *in vivo* para el desarrollo de vacunas y otras estrategias de inmunoterapia. Conocer más profundamente el comportamiento de las DC durante la infección por el VIH-1 permitirá en el futuro cercano hacer una prevención temprana de los daños inducidos por el VIH-1 en estas células, a la vez que se podrá aumentar la potencia de sus acciones inmunomoduladoras para controlar con mayor eficiencia esta infección.

REFERENCIAS

1. UNAIDS/WHO. *AIDS epidemic update 2005*. Geneva: Joint

- United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO); April 2006.
2. Grabbe S, Kampgen E, Schuler G. Dendritic cells: multi-lineal and multi-functional. *Immunol Today* 2000; 21: 431-433.
 3. Soumelis V, Scott I, Gheys F, Bouhour D, Cozon G, Cotte L, *et al.* Depletion of circulating natural type I interferon-producing cells in HIV-infected AIDS patients. *Blood* 2001; 98: 906-912.
 4. Donaghy H, Pozniak A, Gazzard B, Qazi N, Gilmour J, Gotch F, *et al.* Loss of blood CD11c+ myeloid and CD11c(-) plasmacytoid dendritic cells in patients with HIV-1 infection correlates with HIV-1 RNA virus load. *Blood* 2001; 98: 2574-2576.
 5. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, *et al.* Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 767-811.
 6. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly PA, Shah K, Ho S, *et al.* The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 1999; 284: 1835-1837.
 7. Rothenfusser S, Tuma E, Endres S, Hartmann G. Plasmacytoid dendritic cells: the key to CpG. *Hum Immunol* 2002; 63: 1111-1119.
 8. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Ann Rev Immunol* 2002; 20: 197-216.
 9. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 335-376.
 10. Lauw FN, Caffrey DR, Golenbock DT. Of mice and man: TLR11 (finally) finds profilin. *Trends Immunol* 2005; 26: 509-511.
 11. Pohlmann S, Baribaud F, Doms RW. DC-SIGN and DC-SIGNR: helping hands for HIV. *Trends Immunol* 2001; 22: 643-646.
 12. Kwon DS, Gregorio G, Bitton N, Hendrickson WA, Littman DR. DC-SIGN-mediated internalization of HIV is required for trans-enhancement of T cell infection. *Immunity* 2002; 16: 135-144.
 13. Turville S, Wilkinson J, Cameron P, Dable J, Cunningham AL. The role of dendritic cell C-type lectin receptors in HIV pathogenesis. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 710-718.
 14. Niedecken H, Lutz G, Bauer R, Kreysel HW. Langerhans cell as primary target and vehicle for transmission of HIV. *Lancet* 1987; 2: 519-520.
 15. McIlroy D, Autran B, Cheynier R, Wain-Hobson S, Clauvel JP, Oksenhendler E, *et al.* Infection frequency of dendritic cells and CD4+ T lymphocytes in spleens of human immunodeficiency virus-positive patients. *J Virol* 1995; 69: 4737-4745.
 16. Patterson S, Rae A, Hockey N, Gilmour J, Gotch F. Plasmacytoid dendritic cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus type 1 infection and release infectious virus. *J Virol* 2001; 75: 6710-6713.
 17. Tsunetsugu-Yokota Y, Akagawa K, Kimoto H, Suzuki K, Iwasaki M, Yasuda S, *et al.* Monocyte-derived cultured dendritic cells are susceptible to human immunodeficiency virus infection and transmit virus to resting T cells in the process of nominal antigen presentation. *J Virol* 1995; 69: 4544-4547.
 18. Weissman D, Li Y, Orenstein JM, Fauci AS. Both a precursor and a mature population of dendritic cells can bind HIV. However, only the mature population that expresses CD80 can pass infection to unstimulated CD4+ T cells. *J Immunol* 1995; 155: 4111-4117.
 19. Schroder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 2002; 110: 521-529.
 20. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, *et al.* Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183: 215-225.
 21. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, *et al.* Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001; 2: 361-367.
 22. Lore K, Sonnerborg A, Brostrom C, Goh LE, Perrin L, McDade H, *et al.* Accumulation of DC-SIGN+CD40+ dendritic cells with reduced CD80 and CD86 expression in lymphoid tissue during acute HIV-1 infection. *AIDS* 2002; 16: 683-692.
 23. Arrighi JF, Pion M, García E, Escola JM, van Kooyk Y, Geijtenbeek TB, *et al.* DC-SIGN-mediated infectious synapse formation enhances X4 HIV-1 transmission from dendritic cells to T cells. *J Exp Med* 2004; 200: 1279-1288.
 24. Pope M, Betjes MG, Romani N, Hirmand H, Cameron PU, Hoffman L, *et al.* Conjugates of dendritic cells and memory T lymphocytes from skin facilitate productive infection with HIV-1. *Cell* 1994; 78: 389-398.
 25. Donaghy H, Gazzard B, Gotch F, Patterson S. Dysfunction and infection of freshly isolated blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients infected with HIV-1. *Blood* 2003; 101: 4505-4511.
 26. Macatonia SE, Patterson S, Knight SC. Suppression of immune responses by dendritic cells infected with HIV. *Immunology* 1989; 67: 285-289.
 27. Zhao XQ, Huang XL, Gupta P, Borowski L, Fan Z, Watkins SC, *et al.* Induction of anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD8(+) and CD4(+) T-cell reactivity by dendritic cells loaded with HIV-1 X4-infected apoptotic cells. *J Virol* 2002; 76: 3007-3014.
 28. Zocchi MR, Poggi A, Rubartelli A. The RGD-containing domain of exogenous HIV-1 Tat inhibits the engulfment of apoptotic bodies by dendritic cells. *AIDS* 1997; 11: 1227-1235.
 29. Stoiber H, Speth C, Dierich MP. Role of complement in the control of HIV dynamics and pathogenesis. *Vaccine* 2003; 21 (Suppl 2): 77-82.
 30. Larsson M, Fonteneau JF, Lirvall M, Haslett P, Lifson JD, Bhardwaj N. Activation of HIV-1 specific CD4 and CD8 T cells by human dendritic cells: roles for cross-presentation and non-infectious HIV-1 virus. *AIDS* 2002; 16: 1319-1329.
 31. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004; 10: 1359-1365.
 32. Grassi F, Hosmalin A, McIlroy D, Calvez V, Debre P, Autran B. Depletion in blood CD11c-positive dendritic cells from HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 759-766.
 33. Feldman S, Stein D, Amrute S, Denny T, García Z, Kloser P, *et al.* Decreased interferon-alpha production in HIV-infected patients correlates with numerical and functional deficiencies in circulating type 2 dendritic cells precursors. *Clin Immunol* 2001; 101: 201-210.
 34. Chehimi J, Campbell DE, Azzoni L, Bacheller D, Papasavvas E, Jerandi G, *et al.* Persistent decreases in blood plasmacytoid

- dendritic cell number and function despite effective highly active antiretroviral therapy and increased blood myeloid dendritic cells in HIV-infected individuals. *J Immunol* 2002; 168: 4796-4801.
35. Barron MA, Blyveis N, Palmer BE, MaWhinney S, Wilson CC. Influence of plasma viremia on defects in number and immunophenotype of blood dendritic cell subsets in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. *J Infect Dis* 2003; 187: 26-37.
 36. Azzoni L, Rutstein RM, Chehimi J, Farabaugh MA, Nowmos A, Montaner LJ. Dendritic and natural killer cell subsets associated with stable or declining CD4+ cell counts in treated HIV-1-infected children. *J Infect Dis* 2005; 191: 1451-1459.
 37. Gompels M, Patterson S, Roberts MS, Macatonia SE, Pinching AJ, Knight SC. Increase in dendritic cell numbers, their function and the proportion uninfected during AZT therapy. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 347-353.
 38. Choi YK, Fallert BA, Murphey-Corb MA, Reinhart TA. Simian immunodeficiency virus dramatically alters expression of homeostatic chemokines and dendritic cell markers during infection in vivo. *Blood* 2003; 101: 1684-1691.
 39. Hsieh SM, Pan SC, Hung CC, Chen MY, Chang SC. Differential impact of late-stage HIV-1 infection on in vitro and in vivo maturation of myeloid dendritic cells. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 413-419.
 40. Vanham G, Penne L, Devalck J, Kestens L, Colebunders R, Bosmans E, et al. Decreased CD40 ligand induction in CD4 T cells and dysregulated IL-12 production during HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 335-342.
 41. Carbonneil C, Donkova-Petrini V, Aouba A, Weiss L. Defective dendritic cell function in HIV-infected patients receiving effective highly active antiretroviral therapy: neutralization of IL-10 production and depletion of CD4+CD25+ T cells restore high levels of HIV-specific CD4+ T cell responses induced by dendritic cells generated in the presence of IFN- α . *J Immunol* 2004; 17: 7832-7840.
 42. Seelamgari A, Maddukuri A, Berro R, de la Fuente C, Kehn K, Deng L, et al. Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication. *Front Biosci* 2004; 9: 2388-2413.
 43. Messmer D, Jacque JM, Santisteban C, Bristow C, Han SY, Villamide-Herrera L, et al. Endogenously expressed nef uncouples cytokine and chemokine production from membrane phenotypic maturation in dendritic cells. *J Immunol* 2002; 169: 4172-4182.
 44. Sol-Foulon N, Moris A, Nobile C, Boccaccio C, Engering A, Abastado JP, et al. HIV-1 Nef-induced upregulation of DC-SIGN in dendritic cells promotes lymphocyte clustering and viral spread. *Immunity* 2002; 16: 145-155.
 45. Lichtner M, Maranon C, Azocar O, Hanau D, Lebon P, Burgard M, et al. HIV type 1-infected dendritic cells induce apoptotic death in infected and uninfected primary CD4 T lymphocytes. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 175-182.
 46. Izmailova E, Bertley FM, Huang Q, Makori N, Miller CJ, Young RA, et al. HIV-1 Tat reprograms immature dendritic cells to express chemoattractants for activated T cells and macrophages. *Nat Med* 2003; 9: 191-197.
 47. Caldwell RL, Egan BS, Shepherd VL. HIV-1 Tat represses transcription from the mannose receptor promoter. *J Immunol* 2000; 165: 7035-7041.
 48. Fonteneau JF, Larsson M, Beignon AS, McKenna K, DaSilva I, Amara A, et al. Human immunodeficiency virus type 1 activates plasmacytoid dendritic cells and concomitantly induces the bystander maturation of myeloid dendritic cells. *J Virol* 2004; 78: 5223-5232.
 49. Piasecki E, Knysz B, Gasiorowski J, Gladysz A. Decrease of enhanced interferon alpha levels in sera of HIV-infected and AIDS patients receiving combined antiretroviral therapy. *Arch Immunol Ther Exp* 1999; 47: 37-44.
 50. Soumelis V, Scott I, Liu YJ, Levy JA. Natural type I interferon producing cells in HIV infection. *Hum Immunol* 2002; 63: 1206-1212.
 51. Bogdan C. The function of type I interferons in antimicrobial immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 419-424.
 52. Lapenta C, Santini SM, Proietti E, Rizza P, Logozzi M, Spada M, et al. Type I interferon is a powerful inhibitor of in vivo HIV-1 infection and preserves human CD4(+) T cells from virus-induced depletion in SCID mice transplanted with human cells. *Virology* 1999; 263: 78-88.
 53. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
 54. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5: 512-517.
 55. De Becker G, Moulin V, Pajak B, Bruck C, Francotte M, Thiriart C, et al. The adjuvant monophosphoryl lipid A increases the function of antigen-presenting cells. *International Immunol* 2000; 12: 807-815.
 56. Liao HX, Cianciolo GJ, Staats HF, Searce RM, Lapple DM, Stauffer SH, et al. Increased immunogenicity of HIV envelope subunit complexed with α 2-macroglobulin when combined with monophosphoryl lipid A and GM-CSF. *Vaccine* 2002; 20: 2396-2403.
 57. Schlaepfer E, Audigé A, Joller H, Speck RF. TLR7/8 triggering exerts opposing effects in acute versus latent HIV infection. *J Immunol* 2006; 176: 2888-2895.
 58. Lore K, Betts MR, Brenchley JM, Kuruppu J, Khojasteh S, Perfetto S, et al. Toll-like receptors ligands modulate dendritic cells to augment cytomegalovirus- and HIV-1-specific T cell responses. *J Immunol* 2003; 171: 4320-4328.
 59. Wille-Reece U, Flynn BJ, Lore K, Koup RA, Kedl RM, Mattapallil JJ, et al. HIV Gag protein conjugated to a Toll-like receptor 7/8 agonist improves the magnitude and quality of Th1 and CD8+ T cell responses in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15190-15194.
 60. Krug A, Rothenfusser S, Hornung V, Jahrsdorfer B, Blackwell S, Ballas ZK, et al. Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN- α /beta in plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2001; 31: 2154-2163.
 61. Kranzer K, Bauer M, Lipford GB, Heeg K, Wagner H, Lang R. CpG-oligodeoxynucleotides enhance T-cell receptor-triggered interferon-gamma production and up-regulation of CD69 via induction of antigen-presenting cell-derived interferon type I and interleukin-12. *Immunology* 2000; 99: 170-178.

62. Chougnet C, Cohen SS, Kawamura T, Landay AL, Kessler HA, Thomas E, *et al.* Normal immune function of monocyte-derived dendritic cells from HIV-infected individuals: implications for immunotherapy. *J Immunol* 1999; *163*: 1666-1673.
63. García F, Lejeune M, Climent N, Gil C, Alcamí J, Morente V, *et al.* Therapeutic immunization with dendritic cells loaded with heat-inactivated autologous HIV-1 in patients with chronic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; *191*: 1680-1685.
64. Shedlock DJ, Weiner DB. ADN vaccination: antigen presentation and the induction of immunity. *J Leukoc Biol* 2000; *68*: 793-806.
65. Kutzler MA, Weiner DB. Developing DNA vaccines that call to dendritic cells. *J Clin Invest* 2004; *114*: 1241-1244.

ABREVIATURAS

AT-2: aldrithiol-2; **CMH**: complejo mayor de histocompatibilidad; **CpG ODN**: oligodeoxirribonucleótidos sintéticos con motivos CpG; **DC**: células dendríticas; **DCM**: células dendríticas mieloides; **DCP**: células dendríticas plasmacitoides; **LTR**: repeticiones terminales largas del genoma viral; **MPL**: lípido A monofosforilado; **PAMP**: patrones moleculares asociados a los patógenos; **PRR**: receptores para el reconocimiento de patrones; **TARVAA**: terapia antirretroviral altamente efectiva; **TCR**: receptor para antígenos de las células T; **TLR**: receptores tipo Toll; **SIDA**: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; **VIH-1**: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.